






Process for the preparation of indole derivatives

Patent number: DE3147276
Publication date: 1983-06-09
Inventor: MICHEL HELMUT (DE); OFENLOCH ROLAND (DE)
Applicant: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)
Classification:
 - international: C07D209/18
 - european: C07D209/08; C07D209/42
Application number: DE19813147276 19811128
Priority number(s): DE19813147276 19811128

Also published as:

 EP0081137 (A2)
 US4824965 (A1)
 US4736043 (A1)
 JP58103362 (A)
 EP0081137 (A3)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE3147276

Abstract of corresponding document: **US4736043**

The present invention provides a process for the preparation of 4-hydroxyindole derivatives of the general formula: (I) in which R1 is a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms and R2 is a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms, wherein a compound of the general formula: (II) in which R2 has the same meaning as above, is reacted with a compound of the general formula: R3-CH2-CO-COOR1(III) in which R1 has the same meaning as above and R3 is a reactive residue, to give a 2-(2-imino-6-oxocyclohexylidene)-propionic acid derivative of the general formula: (V) in which R1, R2 and R3 have the same meanings as above, which is then cyclized in known manner to give a compound of the general formula: (IV) in which R1 and R2 have the same meaning as above, which is subsequently dehydrated. The present invention also provides new 4-hydroxyindoles of general formula (I'), as well as new 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles of general formula (IV).

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3147276 A1

⑤ Int. Cl. 3:
C07 D 209/18



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑳ Aktenzeichen:
㉔ Anmeldetag:
㉕ Offenlegungstag:

P 31 47 276.1
28. 11. 81
9. 6. 83

DE 3147276 A1

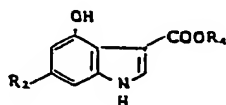
㉑ Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

㉒ Erfinder:
Michel, Helmut, 6800 Mannheim, DE; Ofenloch, Roland,
6143 Lorsch, DE

Behördeneintrag

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten, deren Verwendung als wertvolle Zwischenprodukte und neue 4-Hydroxyindole

Neues Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxyindolen der Formel I



(I),

in der R₁ Wasserstoff oder C₁-C₆ Alkyl und R₂ Wasserstoff oder C₁-C₆ Alkyl bedeuten, durch Umsetzung von einem 1-Aminocyclohexen(1)-on-3 mit einem reaktiven Brenztraubensäureester, Cyclisierung des erhaltenen reaktiven 2-(2-Imino-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsäure-Derivats und anschließender Dehydrierung, neue 4-Hydroxyindol-Derivate der Formel I, in der R₂ C₁-C₆ Alkyl bedeutet, Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Aminopropanolen und Verbindungen der Formel IV als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I. (31 47 276)

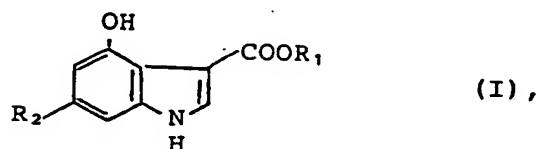
DE 3147276 A1

28.11.81

3147276

A n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxyindol-Derivaten der Formel I

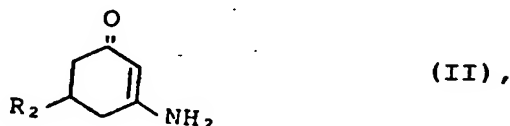


in der

R_1 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl und

R_2 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



in der R_2 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel III



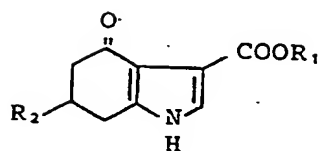
in der R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, R_3 einen reaktiven Rest darstellt, umgesetzt, das erhaltene reaktive 2-(2-Imino-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsäure-Derivat nach bekannten Methoden cyclisiert und die erhaltene Verbindung der Formel IV

20.11.81

3147276

-2-

-2-

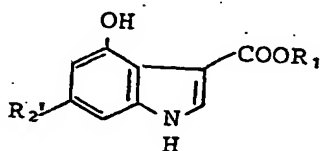


(IV),

in der

R_1 und R_2 die angegebenen Bedeutungen haben, dehydriert.

2. 4-Hydroxyindol-Derivate der Formel I'



(I'),

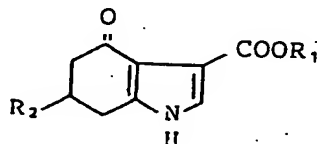
in der

R_1 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl und

R_2' C_1-C_6 Alkyl

bedeuten.

3. 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indol-Derivate der Formel IV



(IV),

in der

28.11.81

-3-

3147276

~~-2-~~

R_1 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl und

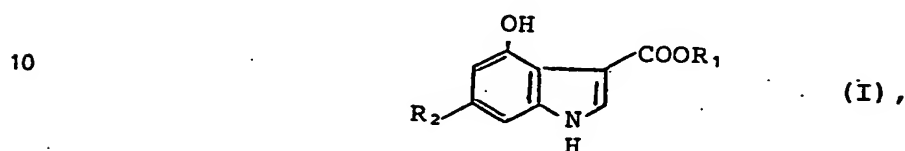
R_2 C_1-C_6 Alkyl und Wasserstoff

bedeuten.

4. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2 als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Aminopropanolen.
5. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 3 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2.

1 Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten, deren Ver-
wendung als wertvolle Zwischenprodukte und neue 4-Hydroxyindole

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren
zur Herstellung von Indolderivaten der allgemeinen
Formel I



in der

15 R_1 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl und

R_2 Wasserstoff oder C_1-C_6 Alkyl

20 bedeuten.

Es wurde gefunden, daß das neue Verfahren in einfacheren
Operationen und mit größerer Reinheit zu wertvollen Zwi-
schenprodukten führt, welche zur Herstellung von Verbin-
25 dungen mit nützlichen pharmazeutischen Eigenschaften be-
nötigt werden.

Verbindungen der Formel I, in welcher R_2 Wasserstoff be-
deutet, sind literaturbekannt und wurden bereits nach
30 einem anderen Verfahren hergestellt (Can. J. Chem. 47,
4375 [1969]).

In loc. cit. wird 4-Benzoyloxyindol in die Magnesiumver-
bindung überführt, mit Chlorameisensäureethylester um-
35

28.11.81

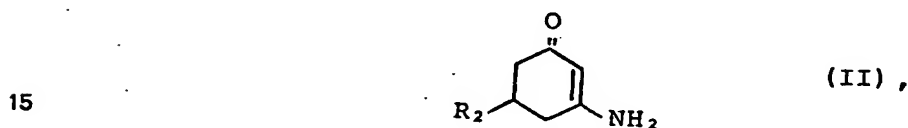
3147276

-5-

- 2 -

1 gesetzt, einer verlustreichen chromatographischen
Reinigung unterzogen und anschließend hydrogenolytisch
debenzyliert. Das als Ausgangsmaterial benötigte
4-Benzoyloxyindol muß in vielstufiger Synthese aus
5 einem 1,2,3-trisubstituierten Benzolderivat hergestellt
werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Ver-
bindungen der allgemeinen Formel I ist dadurch gekenn-
10 zeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen For-
mel II



worin

20 R_2 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



25 worin

R_1 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und

30 R_3 einen reaktiven Rest darstellt,

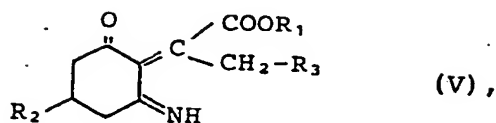
umsetzt und

die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel V

35

28.11.81

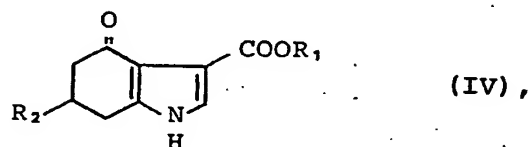
3147276

-6-
-8-

worin

R_1 , R_2 und R_3 die oben genannte Bedeutung besitzen,

cyclisiert und anschließend die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV



worin

R_1 und R_2 die angegebene Bedeutung besitzen

nach bekannten Methoden zu Verbindungen der Formel I dehydriert.

Unter Niederalkylgruppen der Substituenten R_1 und R_2 sind geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Bevorzugt sind jedoch die Methyl- und die Ethylgruppe. Als reaktive Reste R_3 kommen insbesondere Halogenatome, vorzugsweise das Chlor- oder Bromatom infrage.

Verbindungen der Formel IV sowie der Formel I, in welcher R_2 Niederalkyl bedeutet, sind neu und gleichzeitig Gegenstand der Erfindung.

28.11.81

3147276

- 7 -

- 4 -

1 Verbindungen der Formel I können nach bekannten Methoden,
z.B. durch Verseifung und Decarboxylierung zu 4-Hydroxy-
indol, 4-Hydroxy-6-methylindol oder durch Aminolyse und
5 Dehydratisierung zu 4-Hydroxy-3-cyanindol und 4-Hydroxy-
3-cyan-6-methylindol umgewandelt werden, die durch Um-
setzung mit Epichlorhydrin und Alkylaminoderivaten zu
Aminopropanolen mit nützlichen pharmakologischen Eigen-
schaften führen (DE-OS 25 08 251, DE-OS 27 37 630,
DE-OS 29 05 877 und DE-OS 30 30 047). Es können aber auch
10 Verbindungen der Formel I direkt zu den Aminopropanol-
derivaten umgesetzt werden, worauf dann die erhaltenen
Verbindungen nachträglich umgewandelt werden.

15 So wird z.B. aus 4-Hydroxy-3-cyanindol (DE-OS 30 29 980)
das 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-3-cyanindol erhalten, welches
mit 2-(2-Allyloxyphenoxy)ethylamin zum pharmakologisch
gut wirksamen 4-{2-Hydroxy-3- $\overline{2}$ -(2-allyloxyphenoxy)ethyl-
amino $\overline{7}$ propoxy} -3-cyanindol (Beisp. 3h von DE-OS 30 30 047)
umgesetzt wird.

20 Verbindungen der Formel II und III sind literaturbekannt
oder können nach allgemein bekannten Methoden erhalten
werden.

25 Die Dehydrierung der Verbindungen der Formel IV führt
man nach üblichen Methoden unter Schutzgasatmosphäre mit
einem Edelmetallkatalysator durch, insbesondere Palladium.

30

35

29.11.61

- 5 - 8 -

3147276

Beispiel 13-Brom-2-(2-imino-6-oxo-cyclohexyliden)propionsaeure-ethylester

- 5 Zu 760 ml Brombrenztraubensaeureethylester gibt man unter Ruehren
111.1 g 1-Aminocyclohexen(1)-on-3 (Lit.: Arch. Pharm. 294, 763
(1961)) bei 30°C. Danach wird 8 h auf 60°C erwaermt. Nach Abkuehlen
wird mit 200 ml Essigester und 1000 ml Ether versetzt und abgesaugt.
Nach Waschen mit Ether verbleiben 247 g der Titelverbindung vom
10 Schmp. 170-175°C, d.s. 85 % d.Th.

In analoger Weise erhaelt man wie in Beispiel 1 beschrieben

- 15 a) 3-Brom-2-(2-imino-4-methyl-6-oxo-cyclohexyliden)-propionsaeure-
ethylester
aus
1-Amino-5-methyl-cyclohexen(1)-on-3 und
Brombrenztraubensaeureethylester
20 vom Schmp. 165-170°C, Ausbeute 92 % d.Th.

25

30

35

28.11.61

3147276

- 9 -

Beispiel 2

3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxoindol

5 In 1 l n-Butanol werden 131 g Ammonacetat und 139.5 g wasserfreies
Natriumacetat suspendiert, unter Rühren 247 g 3-Brom-2-(2-imino-
6-oxo-cyclohexyliden)propionsaeureethylester zugegeben und danach
6 h unter Rueckfluß erhitzt. Nach Abkuehlen gießt man in eine
10 Loesung von 143 g NaHCO₃ in 1 l Wasser und rührt bei Raumtemp.
ueber Nacht. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natrium-
sulfat getrocknet und im Vacuum eingeengt. Nach Anreiben mit Iso-
propanol, Absaugen und Trocknen verbleiben 86 g der Titelverbindung
vom Schmp. 221-223°, d.s. 48 % d.Th.

15 In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhaelt man:

a) 3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-6-methylindol
aus

20 3-Brom-2-(2-imino-4-methyl-6-oxo-cyclohexyliden)-propion-
saeureethylester,
Ammonacetat und Natriumacetat
vom Schmp. 198-200°C, Ausbeute 64 % d.Th.

25

30

35

28.11.81

- 7-10 -

3147276

Beispiel 3

3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol

5 86.6 g 3-Ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-indol werden in 1 l
Diethylenglycoldimethylether und 50 g 10proz. Palladiumkohle 20 h
zum Rueckfluß erhitzt. Nach Absaugen des Katalysators und Ein-
dampfen im Vacuum wird mit Ether verrieben und abgesaugt. Es
10 verbleiben 78 g der Titelverbindung vom Schmp. 151-153°C, d.s.
90 % d.Th.

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhaelt man:

15 a) 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methylindol
vom Schmp. 152-154°C, d.s. 90 % d.Th.

20

25

30

35

Beispiel 44-Hydroxyindol

44 g 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol werden mit 19,2 g Natriumhydroxyd in 400 ml Ethanol und 100 ml Wasser 1,5 h am Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Carbonsäure (Schmp. 234-236°C, Zers.) wird in 250 ml Chinaldin mit 1 g Kupferpulver 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 4-Hydroxyindol vom Schmp. 97-100°C.

Beispiel 54-Hydroxy-3-cyanindol

5 g 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyindol werden in 150 ml Methanol und 150 ml flüssigem Ammoniak 12 h auf 100°C im Autoklaven erhitzt. Das erhaltene Amid wird in 50 ml Essigsäureanhydrid 5 h am Rückfluß erhitzt. Nach Verseifen der erhaltenen O-Acetylverbindung erhält man 4-Hydroxy-3-cyanindol vom Schmp. 206-207°C.